

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

RASTREIO DE CANCRO DO PULMÃO:

**DA REALIDADE MUNDIAL PARA PERSPECTIVA DO CENTRO
HOSPITALAR DO PORTO**

Carlos Alexandre Monteiro Castro

Orientador:

Dr. João Neves

Porto, 2014

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

RASTREIO DO CANCRO DO PULMÃO:

**DA REALIDADE MUNDIAL PARA PERSPECTIVA DO CENTRO
HOSPITALAR DO PORTO**

Carlos Alexandre Monteiro Castro¹

Orientador:

Dr. João Neves²

¹ Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna no Centro Hospitalar do Porto; Internista no Hospital da Arrábida; Formador na Reanima; Assistente de Aulas práticas de Semiologia I e II no Mestrado Integrado de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, 2014

“Posso morrer de cancro, mas ele nunca me matará”

Manuel Forjaz

RESUMO

O cancro do pulmão é a neoplasia mais comum a nível mundial, com claro predomínio no sexo masculino. Esta patologia tem no fumo do tabaco o principal factor de risco, estando associado a este em 90% dos casos. Sabe-se que 75% dos casos de cancro do pulmão apresentam-se em doença localmente avançada ou metastática, contudo, o rastreio de cancro do pulmão ainda não é globalmente aceite. Atualmente é consensual que o rastreio com radiografia de tórax (RXT) não é eficaz na redução da mortalidade por cancro do pulmão. Por outro lado, a tomografia computadorizada torácica de baixa dose (TCBD) demonstrou maior eficácia do que a RXT e, nos Estados Unidos da América, as mais recentes orientações preconizam rastreio com TCBD em indivíduos que satisfazem os critérios de entrada no estudo *National Lung Screening Trial* (NLST). Na Europa, o estudo *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial* (NELSON) será agrupado ao estudo *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST) para alcançar um poder de 80% para detectar uma redução na mortalidade por cancro do pulmão de pelo menos 25%. Por seu lado, em Portugal está preconizado a ausência de rastreio. Com o objectivo de estudar a aplicabilidade e potenciais benefícios de um programa de rastreio de cancro do pulmão na população de risco do Centro Hospitalar do Porto, estudou-se os novos casos da neoplasia durante o ano de 2013. Dos 97 casos analisados, os hábitos tabágicos foram mais relevantes no sexo masculino, sendo que 91,3% indivíduos apresentam exposição tabágica presente ou passada. A maioria dos doentes apresentou-se em estágio IV (76,3%), sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais frequente (56,7%). Tomando como referência o estudo NELSON, verificamos que 57 doentes (58.8%) seriam possíveis candidatos a rastreio, reflectindo um provável impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE

Cancro do pulmão; epidemiologia; rastreio; tomografia computadorizada de baixa dose.

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cancer worldwide, with a clear predominance in males. This pathology has in tobacco smoke the main risk factor, being associated with this in 90% of cases. It is known that 75% of all cases of lung cancer are presented in locally advanced or metastatic disease, however, the screening for lung cancer is not yet globally accepted. Currently there is a consensus that screening with chest radiography (CXR) is not effective in reducing mortality from lung cancer. On the other hand, low dose computed tomography chest (LDCT) demonstrated greater efficacy than the CXR and, in the United States, the most recent guidelines recommend screening with LDCT in individuals who meet the criteria of the *National Lung Screening Study Trial* (NLST). In Europe, the study *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial* (NELSON) will be grouped to study *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST) to achieve a 80% power to detect a reduction in mortality from lung cancer by at least 25%. Meanwhile, in Portugal is proclaimed the absence of screening. In order to study the applicability and potential benefits of a screening program for lung cancer in the risk population of the Centro Hospitalar do Porto, we studied new cases of cancer during the year 2013. Among the 97 cases analyzed, the smoking habits were more relevant in males, with 91.3% of the individuals had current or past tobacco exposure. Most patients presented with stage IV (76.3%), with adenocarcinoma being the most common histological type (56.7%). Taking as a reference NELSON study, we found that 57 patients (58.8%) were possible candidates for screening, reflecting a probable significant impact on survival and quality of life of these patients.

KEYWORDS

Lung cancer; epidemiology; screening; low-dose computed tomography.

ABREVIATURAS

ACCP: *American College of Chest Physicians*

ACS: *American Cancer Society*

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

CHP: Centro Hospitalar do Porto

DANTE: *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays*

DLCST: *Danish Lung Cancer Screening Trial*

ELCAP: *Early Lung Cancer Action Project*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

EUA: Estados Unidos da América

LSS: *Lung Screening Study*

MILD: *Multicentric Italian Lung Detection*

MLP: *Mayo Lung Project*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NELSON: *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial*

NLST: *National Lung Screening Trial*

PLCO: *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*

RXT: Radiografia de tórax

TC: Tomografia computadorizada

TCBD: Tomografia computadorizada torácica de baixa dose

TEP: Tomografia por emissão de positrões

UMA: Unidades maço-ano

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar o meu sincero agradecimento a todas as pessoas que contribuíram directa e indirectamente para a elaboração desta tese de mestrado, nomeadamente:

- ao Dr. João Neves pelo contributo científico, disponibilidade e estímulo para prosseguir com o trabalho proposto;
- ao Serviço de Oncologia, em especial ao Dr. Manuel Magalhães, pelo fornecimento e colheita de informação relativa aos doentes em estudo;
- ao meu núcleo familiar (pai, mãe, irmão e namorada) pelo apoio e energia que me transmitem;
- ao meu avô pela inspiração.

ÍNDICE

1. Introdução.....	9
2. Fundamento do rastreio.....	10
2.1 Critérios de selecção de uma patologia a rastrear	10
2.2 Critérios de selecção de um exame de rastreio e elaboração de programa de rastreio	10
3. Rastreio com radiografia de tórax	11
4. Rastreio com tomografia computadorizada torácica de baixa dose.....	12
4.1 <i>Lung Screening Study</i> (LSS)	13
4.2 <i>National Lung Screening Trial</i> (NLST)	13
4.3 Estudos europeus.....	14
4.3.1 <i>Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial</i> (NELSON) ...	15
4.3.2 <i>Danish Lung Cancer Screening Trial</i> (DLCST)	15
4.3.3 <i>Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays</i> (DANTE)	16
4.3.4 <i>Multicentric Italian Lung Detection</i> (MILD)	16
5. Potenciais benefícios de rastreio por TCBD.....	16
6. Potenciais danos de rastreio por TCBD	17
7. Consenso sobre o método de rastreio e população a rastrear	18
8. Perspectivas futuras	20
8.1 Tomografia por emissão de positrões (TEP).....	20
8.2 Tecnologias não radiológicas	21
9. Realidade nacional da neoplasia pulmonar.....	21
10. Realidade do Centro Hospitalar do Porto	22
11. Conclusão	27
12. Bibliografia	28

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a neoplasia mais comum a nível mundial nas últimas décadas. Segundo a *International Agency for Research on Cancer* na sua publicação GLOBOCAN 2012, o cancro do pulmão regista cerca de 1.8 milhões de novos casos em 2012 (12.9% do total de cancros), apresentando 58% de incidência nas regiões menos desenvolvidas (1). São observadas variações nas taxas de cancro de pulmão entre países e entre os sexos dentro de cada país. É o principal tipo de cancro no sexo masculino (1.2 milhões, 16.7% do total) e ocupa a quarta posição no sexo feminino. A mulher apresenta taxas de incidência mais baixas, refletindo a diferente exposição histórica ao fumo de tabaco (2). Contudo, a taxa de cancro de pulmão em mulheres têm aumentado em muitos países (3), sendo previsto aumentar 8% em 2014 (4). Observam-se igualmente uma variação geográfica nas taxas desta patologia, como reflexo das diferenças na epidemia do tabaco (3, 5).

O principal factor de risco para o desenvolvimento desta neoplasia é o fumo do tabaco, o qual se estima estar associado a aproximadamente 90% dos cancros do pulmão (6, 7). Calcula-se que o risco de desenvolver cancro do pulmão num fumador activo de um maço de tabaco por dia durante 40 anos é aproximadamente 20 vezes o risco de um individuo que nunca fumou (8).

Contudo, a exposição ocupacional também apresenta importante papel no desenvolvimento desta patologia, nomeadamente o contacto com arsénico, asbesto, cromados, éteres de clorometil, níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e radónio entre outros agentes (9, 10). A poluição ambiental também contribui como factor risco considerável para cancro de pulmão em populações urbanas (6). Outros factores de risco para o cancro de pulmão incluem história pessoal de cancro (particularmente os relacionados com o tabagismo, como os da cabeça e pescoço), história familiar de cancro do pulmão e doenças pulmonares crónicas, incluindo doença pulmonar obstrutiva crónica e doenças pulmonares intersticiais crónicas como a fibrose pulmonar idiopática (11, 12). Embora ainda controverso, a hipótese de factores dietéticos associados à neoplasia em cerca de 20% dos casos tem sido considerada (13).

2. FUNDAMENTO DO RASTREIO

Actualmente, estima-se que cerca de 75% dos doentes com cancro do pulmão apresentam sintomas apenas quando a doença se encontra numa fase localmente avançada ou metastática. Este facto associado à ausência de um rastreio eficaz reflecte-se nas elevadas taxas de mortalidade da doença a nível mundial (14).

2.1 Critérios de selecção de uma patologia a rastrear

Para a elaboração de um programa de rastreio é fundamental conhecer os critérios de selecção de uma patologia elegível para rastreio. Como tal, uma doença passível de realização de rastreio eficaz deve ter uma fase pré-clínica longa e com elevada prevalência entre a população alvo. Deverá ser uma doença séria, associada a morte, incapacidade ou desconforto, e cuja história natural é bem conhecida. Por fim, o rastreio iniciado antes do aparecimento dos sintomas numa fase crítica na história natural da doença, deve resultar num tratamento mais benéfico na redução da morbilidade e mortalidade comparativamente ao tratamento mais tardio (15).

2.2 Critérios de selecção de um exame de rastreio e elaboração de programa de rastreio

Rastreio pode ser definido como o teste sistemático de indivíduos assintomáticos relativamente a uma doença alvo (16). Através da detecção precoce, o rastreio tem como objectivo impedir, interromper ou retardar o desenvolvimento da doença avançada nos indivíduos que têm uma forma pré-clínica da doença alvo.

O exame de rastreio, deve ter alta sensibilidade e, idealmente, alta especificidade. Um bom valor preditivo positivo também é fundamental, contudo este depende fortemente da prevalência da doença na população (15). Se a prevalência da doença é muito baixa, mesmo o melhor exame de rastreio não será um programa de saúde pública eficiente. Por outro lado, este exame deverá ser simples, barato, seguro, aceitável e confiável. Por fim, o rastreio não deve resultar numa significativa incidência de "pseudo-doença" (17), uma condição sub-clínica que não produziria sintomatologia antes do indivíduo morrer por outras causas.

Para que um programa de rastreio seja viável, 5 condições devem ser respeitadas: a doença deve ser comum; deve existir um tratamento eficaz para a doença; deve estar

disponível um teste sensível; o tratamento mais precoce deve diminuir a mortalidade específica da doença; e o teste deve ser barato e de fácil realização (18). O sucesso do rastreio de uma neoplasia pode ser avaliado através de várias medidas de resultados, incluindo as taxas de deteção de cancro, estadio no momento do diagnóstico, sobrevida, mortalidade específica da doença e mortalidade geral. Deste modo, considerando a morte como o evento clínico principal a prevenir, a mortalidade específica da doença é o *outcome* mais adequado na avaliação da eficácia de um rastreio.

O cancro do pulmão apresenta diversas características que o torna elegível a um rastreio: alta morbilidade e mortalidade; prevalência significativa em populações de alto risco (entre 0,5 e 2,2 %); fatores de risco identificados permitindo o rastreio direcionado à população de alto risco; uma fase pré-clínica longa em alguns tipos de cancro de pulmão; e evidência de maior eficácia terapêutica na fase inicial da doença (19).

A elevada agressividade da doença é outra problemática fundamental. A sobrevida média para os pacientes com doença estágio IA é 59 meses e para os pacientes em estágio IV é 4 meses (20). O estadio no momento do diagnóstico tem forte impacto na evolução clínica do doente. No cancro do pulmão não-pequenas células a sobrevida varia de mais de 60% em 5 anos no estágio I a cerca de 5% em 5 anos no estágio IV (21). Apesar da evolução do tratamento nas últimas décadas, a taxa de sobrevida global em 5 anos para o cancro de pulmão permanece apenas cerca 16% (22).

3. RASTREIO COM RADIOGRAFIA DE TÓRAX

O estudo do rastreio de cancro do pulmão iniciou-se na década de 1970, com diversos estudos que compararam a eficácia de radiografias de tórax (RXT) seriadas com ou sem exame citológico de expectoração. O primeiro ensaio clínico relevante realizado foi o *Mayo Lung Project* (MLP), que randomizou 9211 homens, com idade igual ou superior 45 anos e com carga tabágica inferior a 20 cigarros por dia no ano anterior (23-25). Todos os pacientes foram submetidos a uma RXT e exame citológico de expectoração iniciais, seguido dos mesmos exames a cada 4 meses para o grupo de rastreio e anualmente para o grupo de controlo. Após 20 anos de acompanhamento, apesar do grupo de rastreio apresentar maior número de casos diagnosticados e, especificamente, maior número de casos estágio I diagnosticados e ressecados, o estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade por

cancro do pulmão. O excesso de 85 casos no grupo de rastreio, sugere sobrediagnóstico no rastreio do cancro do pulmão. Este estudo é um exemplo de sobrediagnóstico, que ocorre com a deteção de "pseudo-doença", resultando em testes e tratamentos invasivos muitas vezes desnecessários.

Mais recentemente, o *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) envolveu 154.901 participantes com idades entre os 55 e os 74 anos num estudo de rastreio para vários tipos de cancro (26, 27). A exigência de história tabágica não foi um critério de inclusão, tornando-se num estudo de rastreio na população geral, e não numa população de alto risco. Os participantes foram randomizados para realizar RXT anuais durante 4 anos ou seguir o acompanhamento habitual (sem RXT). Após 13 anos de acompanhamento, não houve diferença significativa na incidência de cancro do pulmão comparando os grupos de rastreio e de controlo, nem houve diferença no estadio ou histologia da neoplasia. Desenhado para um objetivo de que o rastreio resultaria numa redução de 10% na mortalidade por cancro do pulmão no grupo de intervenção, o estudo não revelou existir diferença na mortalidade. Uma sub-análise que incluiu apenas pacientes com maior risco de cancro do pulmão também demonstrou não existir nenhum efeito sobre a incidência ou a mortalidade pela patologia. O sobrediagnóstico foi menos evidente no estudo PLCO, provavelmente pela menor frequência de imagens de rastreio (anualmente) quando comparado com o MLP (cada 4 meses).

A evidência atual sugere que o rastreio em fumadores e não-fumadores com RXT anualmente ou mais frequentemente, não é eficaz na redução da mortalidade por cancro do pulmão e não pode ser recomendado para a prática clínica.

4. RASTREIO COM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA TORÁCICA DE BAIXA DOSE

A introdução da tomografia computadorizada torácica de baixa dose (TCBD) na prática clínica abriu uma nova perspectiva para a detecção precoce da neoplasia, e os estudos iniciais realizados no Japão na década de 1990 demonstraram o valor potencial do exame para o rastreio do cancro do pulmão, detectando mais cancros e nódulos benignos do que a RXT (28, 29).

O desenvolvimento tecnológico contínuo de aparelhos *multi-slice* melhorou a sensibilidade e a fiabilidade da tomografia computadorizada (TC), proporcionando uma

nova oportunidade para a detecção de lesões pulmonares de 3 a 4 mm de tamanho em poucos segundos, sem o uso de contraste intravenoso. Segundo os resultados do *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) publicados em 1999, os exames de TCBD obtiveram taxas de precisão e sensibilidade seis vezes superiores à RXT, na identificação de tumores pulmonares de pequenas dimensões (56% <1 cm) com uma taxa de ressecabilidade de 96% e uma incidência de tumores estágio 1 de 85% (30).

4.1 Lung Screening Study (LSS)

O LSS foi um estudo piloto que envolveu 3.318 fumadores, com idades entre 55 a 74 anos, num rastreio com TCBD ou RXT (31). Nos resultados publicados, a adesão ao rastreio por TCBD foi de 96% no início do estudo e 86% após 1 ano, e o grupo de RXT apresentou 93% e 80%, respectivamente (32). A TCBD apresentou maior sensibilidade (94%, 30 de 32 cancros) comparativamente à RXT (64%; 7 de 11 cancros). Por outro lado, 48% dos cancros detetados no grupo TCBD e 40% no grupo RXT foram estágio I, enquanto que 40% dos TCBD e 45% dos RXT foram estágio III-IV.- Maior número de participantes no rastreio por TCBD foi submetido a uma biópsia invasiva comparativamente ao grupo da RXT (18 vs 10 pacientes), sendo que em apenas 8 pacientes no grupo TCBD foi diagnosticado cancro do pulmão em lesões imagiologicamente suspeitas, representando uma taxa importante de falsos positivos.

4.2 National Lung Screening Trial (NLST)

O NLST foi um estudo randomizado de alta qualidade, que comparou o rastreio anual por uma TCBD com RXT durante três anos em 53.454 pacientes de alto risco (33). O estudo envolveu homens e mulheres de 55 a 74 anos de idade com história de pelo menos 30 unidades maço-ano (UMA) de tabaco, incluindo fumadores actuais e ex-fumadores que interromperam o consumo de tabaco até 15 anos antes do estudo. O NLST tem poder de 90% para detectar uma redução de 20% na mortalidade por cancro do pulmão. Com um *follow-up* médio de 6,5 anos, identificaram-se 645 casos de cancro do pulmão por 100.000 pessoas-ano (1060 cancros) no grupo de TCBD e 572 casos por 100.000 pessoas-ano (941 cancros) no grupo de RXT, resultando numa taxa de incidência de 1,13. Por 100.000 pessoas-ano, verificaram-se 247 mortes por cancro do pulmão no grupo TCBD e 309 no grupo de RXT, originando uma redução da mortalidade relativa de 20% e uma redução absoluta de 62 mortes por cancro do

pulmão por 100.000 pessoas-ano. É igualmente importante salientar que também ocorreu uma redução relativa de 6,7% na mortalidade por todas as causas no grupo TCBD e uma redução absoluta de 74 mortes por 100.000 pessoas-ano. Os cancros do pulmão detectados foram maioritariamente estadio I ou II (70% dos cancro detectados por TCBD e 56,7% dos detectados por RXT), com excepção do carcinoma de células pequenas que contabilizou menos de 10% dos cancros detectados. Esta diferença no rastreio entre os 2 grupos deve-se à maior capacidade de identificação de cancros em estadio inicial com TCBD.

Segundo os resultados publicados, o rastreio evitaria 3,9 mortes ao longo de seis anos por 1000 pessoas, o que equivale ao rastreio de 256 pessoas anualmente durante três anos para evitar uma morte por cancro do pulmão ao longo de seis anos (34).

O NLST trouxe importantes implicações que mudaram o rumo dos programas de rastreio de cancro do pulmão: em primeiro lugar, este estudo mostrou que em indivíduos seleccionados com alto risco de cancro de pulmão, o rastreio com TCBD reduz a mortalidade por cancro do pulmão em 20%; em segundo lugar, demonstrou que a TCBD é um exame relativamente seguro, com exposição a radiações bastante menores a uma tomografia computadorizada convencional; por fim, o rastreio demonstrou elevada adesão ao longo do tempo, com 95% de adesão no grupo TCBD.

4.3 Estudos europeus

Uma das principais diferenças entre os estudos americanos e europeus é a natureza do grupo controlo: normalmente é RXT anual nos Estados Unidos da América (EUA) e apenas observacional na Europa.

Sete estudos randomizados de rastreio com TCBD encontram-se em desenvolvimento na Europa (35): *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial* (NELSON); *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays* (DANTE); *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST); *Multi-centric Italian Lung Detection Trial* (MILD); *Italian Lung cancer Computed Tomography screening trial* (ITALUNG); *German Lung Cancer Screening Intervention Study* (LUSI); *United Kingdom Lung Cancer Screening trial* (UKLS). Embora os estudos sejam distintos na estratégia de recrutamento e no número de séries de rastreio, todos incluem apenas indivíduos com história de tabagismo pesado actual ou passado e todos os grupos de controlo não realizam rastreio imagiológico (em contraste com o

NLST). A análise dos dados obtidos a partir dos sete ensaios está prevista para 2015 a 2016.

4.3.1 Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON)

O estudo NELSON desenvolvido na Holanda, procura comparar o rastreio com TCBD à ausência de rastreio em indivíduos com idades entre os 50 e os 74 anos e com história de exposição tabágica atual (mais de 15 cigarros por dia durante mais de 25 anos, ou mais de 10 cigarros por dia há mais de 30 anos) ou passada (ex-fumadores que param de fumar há 10 ou menos anos) (36, 37). O estudo tem um poder de 80% para detectar uma redução de 25 % na mortalidade por cancro do pulmão após 10 anos, assim como os efeitos do rastreio na qualidade de vida, na cessação tabágica, e permitir uma estimativa de custo-efetividade. Desde o início do estudo em 2003, 7557 participantes foram submetidos a rastreio com TCBD nos anos 1, 2, 4 e 6. Nos primeiros resultados publicados em 2009, a primeira e a segunda séries de rastreio obtiveram um resultado positivo em 2,6% e 1,8% dos participantes, respectivamente. A proporção de cancro em estágio I na primeira série foi de 64 %, sendo semelhante aos 59,3 % da primeira série do NLST. Nos 7.361 indivíduos com um resultado negativo na primeira série de rastreio, foram detectados 20 cancros do pulmão após 2 anos de *follow-up*.

4.3.2 Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)

O DLCST é um estudo randomizado desenvolvido na Dinamarca que envolve 4.104 fumadores de pelo menos 20 UMA, com idades compreendidas entre 50 a 70 anos (38). Este estudo será agrupado ao estudo “NELSON” a fim de conseguir alcançar um poder de 80 % para detectar uma redução na mortalidade por cancro do pulmão de pelo menos 25 %. No início do estudo 179 indivíduos apresentaram nódulos não calcificados superiores a 5 mm, sendo que 17 indivíduos (0,8%) acabaram por ter cancro do pulmão. Neste grupo de indivíduos que desenvolveram a patologia, 10 apresentaram estadio I e 11 foram tratados cirurgicamente. Com uma taxa de resultados falso-positivos de 7,9 %, o estudo apresentou uma taxa relativamente baixa em comparação com estudos anteriores sobre rastreio de cancro do pulmão.

4.3.3 *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays (DANTE)*

O estudo DANTE realizado em Itália envolveu 2.472 fumadores do sexo masculino, entre os 60 e os 74 anos e com história tabágica de pelo menos 20 UMA, foi concebido para avaliar a mortalidade específica por cancro do pulmão em 10 anos. O ensaio comparou 5 anos de rastreio anual por TCBD ou ausência de rastreio, tendo o grupo de controlo realizado rastreio inicial com radiografia de tórax e citologia de expectoração (39). Na avaliação inicial, o cancro do pulmão foi detectado em 2,2 % no grupo TCBD (71% estadio I) e 0,67 % no grupo controlo (50% estadio I) (40).

Após um *follow-up* médio de 33,7 meses, o cancro do pulmão foi identificado em 4,7 % dos pacientes que receberam rastreio por TCBD e 2,8 % dos pacientes do grupo controlo (41). Salienta-se que foram detetados mais cancros estadio I no grupo de rastreio comparativamente ao grupo controlo (54 % contra 34 %). No entanto, os 2 grupos apresentaram taxas semelhantes de neoplasia avançada do pulmão, e não foi detectado nenhum efeito na mortalidade específica por cancro do pulmão nem na mortalidade por todas as causas.

4.3.4 *Multicentric Italian Lung Detection (MILD)*

O estudo italiano MILD comparou o rastreio anual ou bianual com TCBD com ausência de rastreio em 4.099 fumadores atuais ou passados, com idade igual ou superior a 49 anos (42). Foram detectados 49 cancros do pulmão por TCBD (20 no grupo bianual e 29 no grupo anual), dos quais 17 foram identificados no rastreio inicial. Nas neoplasias detectadas, 63% apresentaram-se em estadio I e 84% eram cirurgicamente ressecáveis. A taxa de incidência acumulada de cancro do pulmão em 5 anos foi de 311/100 000 no grupo de controlo, 457 no grupo bianual e 620 no grupo anual por TCBD; as taxas de mortalidade por cancro do pulmão foram de 109, 109, e 216/100, 000, respectivamente. Nos resultados finais não se verificou evidência estatisticamente significativa de um efeito protetor do rastreamento anual ou bianual da TCBD.

5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS DE RASTREIO POR TCBD

Após a publicação dos resultados do NLST, a evidência mostra um claro benefício na utilização da TCBD em pacientes de alto risco no rastreio de cancro do pulmão. Tal

como anteriormente referido, o NLST demonstrou uma redução de 20% na mortalidade por cancro do pulmão. Aguarda-se igualmente os resultados dos estudos DLCST e NELSON, que conjuntamente possuem um poder de 80 % para detectar uma redução na mortalidade por cancro do pulmão de pelo menos 25 %, tornando-se o primeiro estudo destas dimensões numa população europeia.

O rastreio de cancro do pulmão apresenta potencial não apenas para detectar cancros precoces mas igualmente para permitir aumentar a taxa global de cura ou a ressecção cirúrgica mais limitada. Sabe-se por exemplo que o rastreio com TCBD pode aumentar a taxa de diagnóstico e tratamento de cancro do pulmão (43).

Existe especulação que o rastreio com TCBD pode resultar numa justificação para continuar a fumar ou, em alternativa, pode representar uma oportunidade para intervenções de cessação tabágica (44). Contudo, parece existir maior tendência a parar de fumar em indivíduos que participam num programa de rastreio, o que sugere que o rastreio é um momento de aprendizagem para melhorar o comportamento tabágico (45).

6. POTENCIAIS DANOS DE RASTREIO POR TCBD

A *performance* geral do rastreio depende do algoritmo de diagnóstico escolhido no protocolo de pesquisa e do limiar aplicado para definir lesões suspeitas. Uma das principais problemáticas da elaboração de um programa de rastreio para a neoplasia do pulmão são as taxas de falso-positivos (nódulos benignos) e consequentes procedimentos invasivos desnecessários (46). Como exemplo, o MLP apresentou uma frequência acumulada de indivíduos com lesões suspeitas de 74% em 5 anos, mas em apenas 6% deles se provou existir cancro, com uma taxa de 70% de resultados falso-positivos. Um estudo randomizado publicado em 2010 que envolveu 3318 indivíduos, demonstrou que a probabilidade de um resultado falso-positivo é significativa após dois exames anuais de rastreio (47). Segundo os resultados publicados, a probabilidade cumulativa de obter um falso-positivo com a TCBD foi de 21% após 1 rastreio e de 33 % depois de 2 exames de rastreio. As taxas associadas a radiografia foram 9 % e 15 %, respectivamente. No NLST, considerando os pacientes em que não foi detectado cancro do pulmão, 1,2% foi submetido a biópsia ou broncoscopia, enquanto que 0,7% dos pacientes foram submetidos a toracoscopia, mediastinoscopia, ou toracotomia (33). Igualmente no estudo NELSON, as taxas foram de 1,2% e 0,6%, respectivamente (37).

Outra questão actualmente discutida é o sobrediagnóstico, que ocorre com a detecção de "pseudo-doença" (17). Apesar da ausência de consenso, alguns estudos têm demonstrado evidência de 25% de sobrediagnóstico no rastreio cancro do pulmão por radiografia de tórax (25, 48). Relativamente à CT de baixa dose, ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que apesar de reduzir a mortalidade por cancro do pulmão, alguns tipos de cancro detetados podem representar sobrediagnóstico e levar desnecessariamente a tratamento agressivo. Por exemplo, cerca de 18% de todos os cancros do pulmão detectados por TCBD no NLST pareciam ser indolentes (33, 49).

A radiação resultante de imagens seriadas num programa de rastreio pode adicionar de forma independente risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. Existe evidência de que os danos da radiação interagem sinergicamente com os danos o fumo do tabaco, que a maioria dos estudos sugerem ser uma interacção multiplicativa (50). Sabe-se que existe também um aumento das doses totais para exames de repetição (51). Contudo, é importante saber que as exposições associadas a TCBD são muito baixas e geralmente consideradas seguras. A TCBD expõe o paciente a menos de 25% da radiação de uma TC convencional (1,5 mSv versus 7 mSv) (52), que corresponde a menos de metade da exposição anual de viver nos EUA (33).

Por fim, apesar de pode haver benefícios na qualidade de vida devido à menor morbilidade por cancro do pulmão avançado, existem potenciais malefícios devido à ansiedade, custos e danos a partir da avaliação de exames falso-positivos e sobrediagnóstico de cancros. O efeito de rastreio com TCBD sobre a qualidade de vida é incerto. Um estudo, que pretendia avaliar os potenciais efeitos adversos na qualidade de vida com o uso de TCBD para rastreio do cancro do pulmão, demonstrou não existir impacto negativo global na qualidade de vida. No entanto, 46% relataram sofrimento psicológico enquanto aguardam os resultados (53). Outro estudo demonstrou igualmente que o rastreio de cancro do pulmão não tem impacto negativo sobre a qualidade de saúde de vida a longo prazo (54).

7. CONSENSO SOBRE O MÉTODO DE RASTREIO E POPULAÇÃO A RASTREAR

É consensual, com base na mais recente evidencia, que o exame de rastreio de cancro do pulmão mais indicado é a TCBD. Segundo o NLST, o rastreio por TCBD apresenta um benefício na mortalidade pela patologia de 25%, suplantando o risco aumentado de 5,5% associado à exposição anual de radiação (51). Orientações

publicadas para rastreio de cancro do pulmão indicam um consenso de que o rastreio pode ser indicado para indivíduos que satisfazem os critérios de entrada do NLST, mas algumas orientações expandem as suas recomendações para além desses critérios.

Em 2012, uma revisão sistemática da evidência científica foi encomendada pela *American Cancer Society* (ACS), *American College of Chest Physicians* (ACCP), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), para servir de base para as orientações de rastreio dessas sociedades (55). Em 2013, a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) publica uma revisão sistemática para sustentar as suas normas de orientação clínica (56).

Apesar de várias organizações médicas fazerem recomendações sobre o rastreio para o cancro, a USPSTF é a maior autoridade nos EUA. A USPSTF revê sistematicamente estudos referentes aos benefícios, danos e custos do rastreio, colocando maior peso nos resultados de ensaios clínicos randomizados, e faz recomendações com base em critérios explícitos. Baseando-se no NLST, as novas orientações da USPSTF recomendam TCBD anual para fumadores com idade entre os 55 e os 80 anos que fumaram pelo menos 30 UMA, ou fumadores que possuem os critérios de idade e carga tabágica mas que deixaram de fumar há menos de 15 anos (57). As orientações são uma recomendação B, significando que existe moderada certeza de que o benefício supera os malefícios do rastreio.

A NCCN emitiu recomendações para rastreio do cancro do pulmão em Outubro de 2011 (11). Estas directrizes recomendam rastreio com TCBD para dois grupos de pacientes com alto risco de cancro do pulmão. O primeiro grupo é constituído por indivíduos que satisfazem os critérios de selecção para o NLST, no qual existe um consenso da NCCN que o rastreio com TCBD é apropriado. O segundo grupo são os indivíduos com 50 ou mais anos de idade com história de tabagismo de 20 UMA e pelo menos mais um fator de risco (história pessoal ou familiar de cancro, história de doença pulmonar, exposição ao radão, ou exposição ocupacional). Para esse grupo, não existe um consenso da NCCN que intervenção com TCBD é apropriada. Apesar das orientações referirem que a duração do rastreio é incerta, é recomendado o mínimo de três exames.

As mais recentes orientações emitidas pela ACS, ACCP e ASCO basearam-se nos resultados publicados pelo NLST. Contrariamente à USPSTF, estas entidades não

alteram os critérios de selecção de pacientes que serviram de base para o estudo NLST: o rastreio é dirigido a pacientes entre os 55 e os 74 anos de idade (58-60).

Na Europa, as directrizes sobre o rastreio do cancro do pulmão não são consensuais. As orientações atuais da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) não recomendam o rastreio de cancro do pulmão, contudo, a diretriz resume apenas as evidências disponíveis até 2010. A organização encontra-se actualmente a avaliar os dados mais recentes para atualização das suas recomendações. No entanto, a ESMO questiona se a TCBD está pronta para uma implementação de base populacional em grande escala, apelando a questões remanescentes: definição da população de risco; tempo, intervalo e método de TC (2D vs 3D na interpretação de um nódulo); como lidar com resultados falso-positivos; e custo-efetividade em relação a outras estratégias de prevenção (principalmente a cessação tabágica). A entidade médica aguarda uma análise mais aprofundada dos vários ensaios europeus em desenvolvimento.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

8.1 Tomografia por emissão de positrões (TEP)

As imagens por TEP são diferentes das imagens por TC na medida em que detectam os processos metabólicos das células cancerígenas. As imagens produzidas capturam o aumento da atividade metabólica, representando áreas de cancro ou outros processos metabolicamente activos como infecção. Este modo de imagem levanta outra perspectiva no rastreio do cancro do pulmão, uma vez que é capaz de diferenciar entre massas benignas e cancerígenas com diâmetros iguais ou superiores a 1 cm (61). Dois estudos apresentaram resultados semelhantes quando utilizaram a TCBD seguida da TEP com fluorodeoxiglicose para avaliação de pacientes com lesões não calcificadas de diâmetro igual ou superior a 5 ou 7 mm (62, 63). Num estudo, o exame diagnosticou corretamente 19 de 25 nódulos indeterminados (62). Um protocolo para a detecção precoce de cancro do pulmão usando TCBD e PET pode ser útil e minimizar os procedimentos invasivos desnecessários para lesões benignas. Se estudos futuros validarem a utilização complementar da TEP, um algoritmo simples poderá ser empregue em programas de rastreio em larga escala.

8.2 Tecnologias não radiológicas

Tecnologias não radiológicas, incluindo a identificação de biomarcadores tumorais, também podem contribuir para a detecção precoce do cancro do pulmão. Estes métodos podem igualmente ajudar na identificação de pessoas com risco significativamente maior de desenvolvimento de cancro do pulmão, em que a probabilidade de um rastreio imagiológico positivo é maior.

Publicações recentes têm lançado testes de biomarcadores para a detecção precoce do cancro do pulmão. Amostras biológicas para análise de biomarcadores podem incluir epitélio das vias aéreas (mucosa bucal Incluindo), expectoração, ar expirado e sangue (64). O recente interesse pelos biomarcadores levou ao estudo de micro-RNAs, que são RNAs não-codificantes de pequenas dimensões que modulam a atividade do gene e são expressos de maneira aberrante na maioria dos tipos de cancro (65). Alguns estudos mostraram que combinações de micro-RNAs circulantes no plasma permitem detectar cancro do pulmão até 2 anos mais cedo do que TCBD, e possibilitam também identificar a agressividade do tumor (66, 67). Estes estudos destacam o potencial de microRNAs circulantes como biomarcadores de rastreio para cancro do pulmão.

São inúmeras as perspectivas futuras relativamente ao rastreio do cancro do pulmão, contudo, os benefícios devem ser cuidadosamente investigados antes de sua utilização generalizada (68).

9. REALIDADE NACIONAL DA NEOPLASIA PULMONAR

Em Portugal, segundo a publicação GLOBOCAN 2012, o cancro do pulmão continua a ser a principal causa de morte por cancro no sexo masculino (1). Nos últimos 50 anos até à década de 90, observou-se uma estabilização das taxas de mortalidade por cancro do pulmão nos homens (69). O sexo feminino representa cerca 20% do número total de casos de cancro do pulmão em Portugal, observando-se uma tendência crescente nos últimos anos (69).

Em semelhança ao descrito a nível mundial, o tabagismo nacional assume particular impacto nas taxas de cancro do pulmão. Apesar de Portugal ter uma das mais baixas prevalências de fumadores entre os países europeus, o Inquérito Nacional de Saúde 2004/2005 revela uma tendência crescente da prevalência de mulheres fumadoras, em especial nas idades jovens (70). Nos resultados publicados, 56,9% dos homens

fumava ou já tinha fumado, contrariamente às mulheres em que 81,3% nunca tinha fumado.

Um estudo desenvolvido nos hospitais do norte de Portugal e publicado em 2013, veio caracterizar com maior detalhe a impacto da doença na região norte do país (71). O estudo pretendeu avaliar as características demográficas e clínicas dos doentes com cancro do pulmão diagnosticados e tratados entre os anos 2000 e 2010. Ao longo dos 11 anos de estudo, foram registados 9.767 doentes com cancro do pulmão (79,8% eram homens e 20,2% eram mulheres). A idade mediana de apresentação foi de 66 anos e o adenocarcinoma demonstrou ser a histologia mais preponderante ao longo do período de estudo com 39,62% dos casos. A maior parte dos doentes (77,8%) foi diagnosticada em estadios avançados (IIIB, IV) da doença, sem quaisquer condições para serem considerados candidatos a tratamento curativo. Deste modo, a quimioterapia foi o tratamento escolhido para 3.529 doentes (40,4%), sendo possível realizar cirurgia em apenas 1.301 casos (14,9%).

10. REALIDADE DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Com uma população de 265.000 utentes na sua área de referenciação, o Centro Hospitalar do Porto (CHP) é uma entidade de referência nacional na prestação de cuidados de saúde diferenciados. Com o objectivo de estudar a aplicabilidade e potenciais benefícios de um programa de rastreio de cancro do pulmão na população de risco do CHP, efectuou-se um estudo retrospectivo baseado numa revisão sistemática dos casos de cancro do pulmão registados em base de dados do Serviço de Oncologia do CHP. Foram incluídos os novos casos de cancro do pulmão apresentados em consulta multidisciplinar no Serviço de Oncologia durante o ano de 2013, tendo sido avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, hábitos tabágicos, tipos histológicos e estágio de apresentação.

Foram analisados 97 casos, com uma média etária global de 65,7 anos e um desvio-padrão de $\pm 10,8$, sendo que 70,1% ($n = 68$) dos utentes apresentavam idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos no momento do diagnóstico (figura 1).

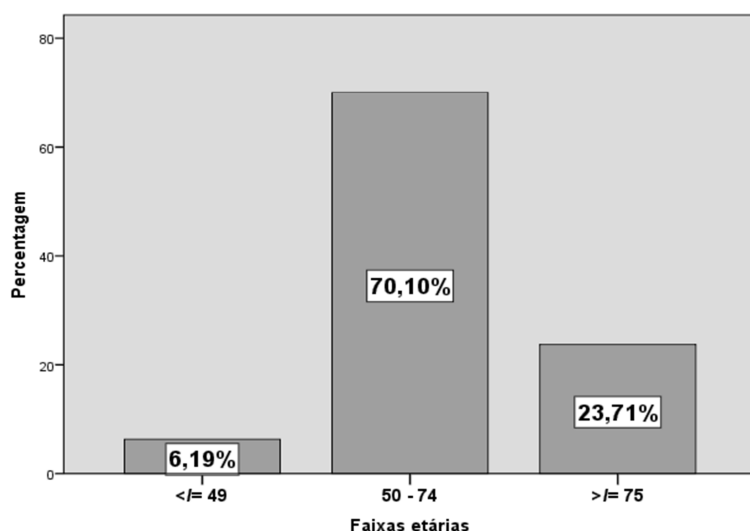


Figura 1 - Distribuição por faixas etárias

Tal como descrito em estudos epidemiológicos nacionais, a patologia apresentou maior incidência no sexo masculino (82,5 %; n=80) comparativamente ao sexo feminino (17,5%; n=17).

Procurou-se estudar a história tabágica da população em estudo, contudo esta informação não se encontrava nos registos clínicos de 13 doentes (tabela 1). Tal como descrito anteriormente, os hábitos tabágicos têm grande impacto no sexo masculino, sendo que 73 (91,3%) indivíduos apresentam exposição tabágica presente ou passada. Porém, dado que a mostra do sexo feminino é reduzida e apresenta uma elevada percentagem de ausência de informação (47,1 %), é difícil caracterizar os hábitos tabágicos nas mulheres.

Tabela 1 - Caracterização dos hábitos tabágicos

SEXO	HISTÓRIA TABÁGICA			
	Sem informação	Fumadores	Ex-fumadores	Não fumadores
Masculino n = 80 (82,5%)	5 (6,3%)	45 (56,3%)	28 (35,0%)	2 (2,5%)
Feminino n = 17 (17,5%)	8 (47,1%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)
Total n = 97 (100%)	13 (13,4%)	50 (51,5%)	31 (32,0%)	3 (3,1%)

Do ponto de vista histológico, obtivemos 91 casos (93,8%) de carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) e 6 casos (6,2%) de carcinoma pulmonar de pequenas células, tendo-se verificado um predomínio do adenocarcinoma (56,7%; n=55) seguido do carcinoma espinocelular (34,0%; n=33) (figura 2).

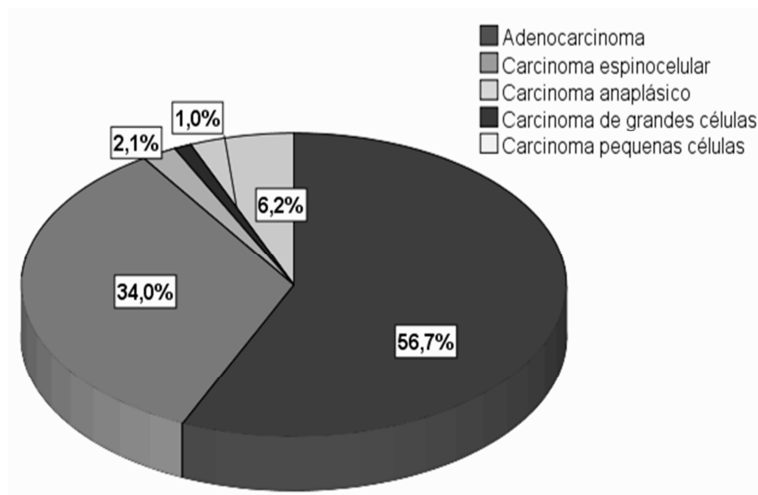


Figura 2 - Distribuição por grupos histológicos

Relativamente ao estadio de apresentação da patologia, a maioria dos doentes analisados apresentaram-se em estágio IV (76,3%), reflectindo o impacto da patologia na saúde pública. Quando comparado com estudos como o NLST e o NELSON, observa-se uma clara inversão nas percentagens dos estadios de apresentação: estes estudos apresentação, respectivamente, 63% e 63,9% de doentes em estadio I (contrariamente a apenas 3,1% no CHP) (figura 3).

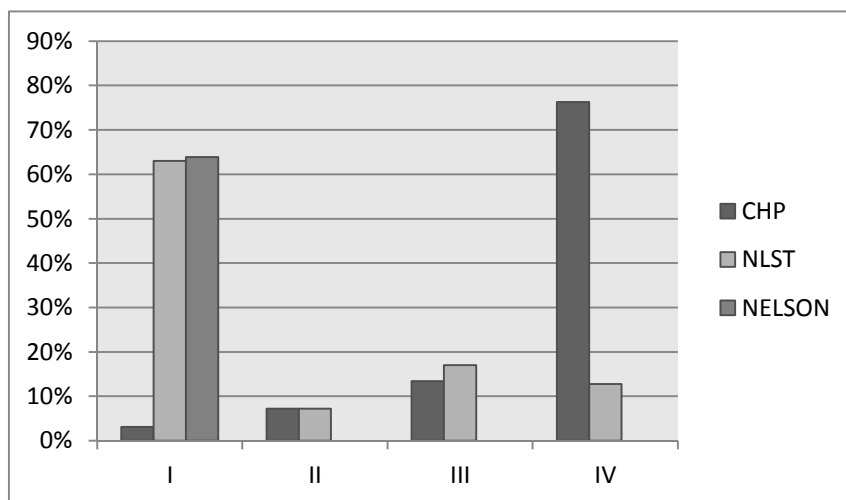


Figura 3 - Distribuição por estadios de apresentação

Observando o impacto nos estádios de apresentação que rastreio com TCBD obteve neste dois estudos, podemos tentar perspectivar qual seria a repercussão da implementação do rastreio na população em estudo no CHP. Deste modo, tomamos como referência o estudo NELSON, uma vez que este representação uma população europeia e utiliza como grupo de controlo a ausência de rastreio (metodologia actualmente preconizada em Portugal). Considerando os indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos e que apresentam história tabágica actual ou passada, verificamos que 57 doentes (58.8%) seriam possíveis candidatos a rastreio (tabela 2).

Tabela 2 - Relação história tabágica / faixa etária

FAIXAS ETÁRIAS	HISTÓRIA TABÁGICA			
	<i>Sem informação</i>	<i>Fumadores</i>	<i>Ex-fumadores</i>	<i>Não fumadores</i>
<= 49 anos n = 6 (6,2%)	0 (0%)	4 (4,1%)	2 (2,1)	0 (0%)
50 - 74 anos n = 68 (70,1%)	9 (9,3%)	39 40,2%	18 (18,6%)	2 (2,1%)
>= 75 anos n = 23 (23,7%)	4 (4,1%)	7 (7,2%)	11 (11,3%)	1 (1,0%)
Total n = 97 (100%)	13 (13,4%)	50 (51,5%)	31 (32,0%)	3 (3,1%)

Considerando apenas os doentes que preenchem os critérios de possível inclusão em programa de rastreio, podemos verificar que a grande maioria apresentam-se em estadios III ou IV (86,8%) (figura 4). Ao ser realizado um rastreio por TCBD, estes doentes poderiam beneficiar de um diagnóstico mais precoce, alterando o estadio de apresentação.

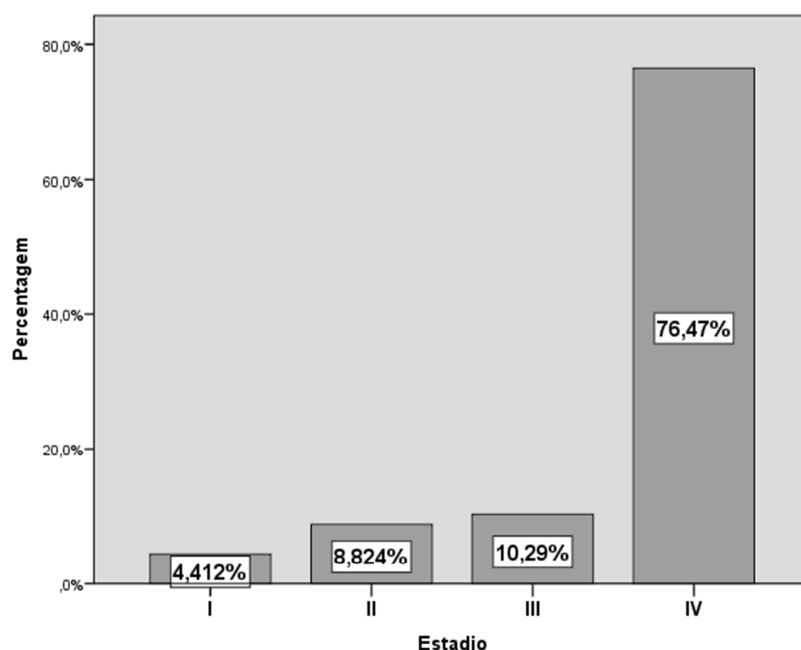


Figura 4 - Distribuição de estadios em doentes com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos e que apresentam história tabágica actual ou passada

A implementação de um programa de rastreio e consequente alteração nos estadios de apresentação tem forte impacto na qualidade de vida dos doentes, reflectindo-se em anos de vida ganhos. Uma recente publicação da USPSTF mostra que, tendo como modelo o NLST e considerando uma população de 19300 pacientes com critérios de inclusão para rastreio, na ausência de rastreio seriam diagnosticados em 5119 cancro do pulmão e 3719 morreriam pela patologia (76). Assumindo uma taxa de adesão ao rastreio de 100%, 50,5% dos casos de cancro do pulmão seriam detectados em estadios iniciais (I/II), reflectindo menos 497 mortes pela patologia e uma média de 10,6 anos de vida ganhos por morte evitada.

11. CONCLUSÃO

A elevada proporção de casos de cancro do pulmão diagnosticados em estadios avançados tem forte impacto não apenas na qualidade e esperança de vida dos doentes, mas também assume relevantes repercussões socioeconómicas. Conhecendo a realidade global da patologia, na década de 1970 iniciou-se diversos estudos de rastreio de cancro do pulmão. Diversos ensaios clínicos randomizados demonstraram que o rastreio com TCBD é significativamente mais sensível do que a RXT para identificar pequenos e assintomáticos cancros do pulmão e que a RXT não reduz a mortalidade por cancro do pulmão. Entre todos, o NLST foi o maior estudo desenvolvido e demonstrou um benefício de 20% na mortalidade por cancro do pulmão. Contudo, o principal problema deste ensaio é a escolha do modelo de actuação no grupo controlo: RXT anual. Este procedimento não representa os “cuidados habituais” praticados em Portugal, o que dificulta a generalização destes resultados. Por outro lado, o estudo NELSON representa uma população europeia e utiliza como grupo de controlo a ausência de rastreio, adequando-se melhor à realidade nacional.

O estudo desenvolvido no CHP permite conhecer melhor a população com cancro do pulmão da sua área de referência. Contudo, é fundamental não esquecer que a implementação de um programa de rastreio nos 265.000 utentes do CHP teria impacto bastante superior aos 97 casos diagnosticados em 2013, uma vez que uma fracção de doentes diagnosticados com cancro do pulmão são referenciados para outros centros hospitalares, como o Instituto Português de Oncologia - Porto. Antes de decisões de políticas sobre a implementação generalizada de rastreio, várias questões importantes deverão merecer reflexão. Primeiramente, como é que a utilização de rastreio com TCBD influencia os recursos médicos? Em segundo lugar, qual é o custo monetário da implementação de um plano de rastreio? Em terceiro lugar, quais as consequências económicas de uma redução de tratamentos paliativos e um aumento de tratamentos curativos? Outro desafio importante para as entidades reguladoras nacionais será desenvolver protocolos de interpretação de imagem, estabelecendo critérios de qualidade que deverão ser uniformemente respeitados.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2014.
2. Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80. *Journal of the National Cancer Institute*. 1983;71(3):473-9.
3. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(6):1454-66.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014.
5. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(8):819-31.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21s-49s.
7. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(16):1142-8.
8. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7455):1519.
9. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 1992;13(2):341-54.
10. Neuberger JS, Field RW. Occupation and lung cancer in nonsmokers. *Reviews on environmental health*. 2003;18(4):251-67.

11. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2012;10(2):240-65.
12. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*. 2005;93(7):825-33.
13. Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environmental health perspectives*. 1995;103 Suppl 8:165-70.
14. Prosch H, Schaefer-Prokop C. Screening for lung cancer. *Current opinion in oncology*. 2014;26(2):131-7.
15. Herman CR, Gill HK, Eng J, Fajardo LL. Screening for Preclinical Disease: Test and Disease Characteristics. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(4):825-31.
16. Hillman BJ, Black WC, D'Orsi C, Hauser JB, Smith R. The appropriateness of employing imaging screening technologies: report of the methods committee of the ACR task force on screening technologies. *Journal of the American College of Radiology* : JACR. 2004;1(11):861-4.
17. Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1280-2.
18. Jacobson FL, Jaklitsch MT. Lung cancer screening trials: the United States and beyond. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(3):S3-6.
19. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2000;343(22):1627-33.
20. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(8):694-705.

21. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.
22. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer*. 2007;110(11):2370-84.
23. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986;28(8):746-50.
24. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1308-16.
25. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(11):748-56.
26. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Controlled clinical trials*. 2000;21(6 Suppl):273s-309s.
27. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(17):1865-73.
28. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201(3):798-802.
29. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351(9111):1242-5.
30. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105.
31. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT

scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126(1):114-21.

32. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands). 2005;47(1):9-15.
33. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):395-409.
34. Bach PB, Gould MK. When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):571-3.
35. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(5):280-6.
36. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;120(4):868-74.
37. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *The New England journal of medicine*. 2009;361(23):2221-9.
38. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(5):608-14.
39. Infante MV, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Cariboni U, Alloisio M, et al. Dante: A randomised trial on early diagnosis of lung cancer with low-dose spiral ct (Idct); initial announcement. *CHEST Journal*. 2003;124(4_MeetingAbstracts):118S-c-9S.

40. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008;59(3):355-63.
41. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(5):445-53.
42. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2012;21(3):308-15.
43. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(9):953-61.
44. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax*. 2009;64(5):388-92.
45. van der Aalst CM, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax*. 2010;65(7):600-5.
46. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Annals of family medicine*. 2009;7(3):212-22.
47. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;152(8):505-12, w176-80.
48. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2363-8.

49. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA internal medicine*. 2014;174(2):269-74.
50. Tokarskaya ZB, Scott BR, Zhuntova GV, Okladnikova ND, Belyaeva ZD, Khokhryakov VF, et al. Interaction of radiation and smoking in lung cancer induction among workers at the Mayak nuclear enterprise. *Health physics*. 2002;83(6):833-46.
51. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*. 2004;231(2):440-5.
52. Mettler FA, Jr., Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*. 2008;248(1):254-63.
53. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer*. 2008;113(2):396-404.
54. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *The European respiratory journal*. 2011;38(1):154-61.
55. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(22):2418-29.
56. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Annals of internal medicine*. 2013;159(6):411-20.
57. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine*. 2013.
58. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenk M, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current

American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):30-51.

59. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.
60. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of ct screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(22):2418-29.
61. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(23):1753-67.
62. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003;362(9384):593-7.
63. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(12):1378-83.
64. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(5):327-33.
65. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO molecular medicine*. 2012;4(3):143-59.
66. Boeri M, Verri C, Conte D, Roz L, Modena P, Facchinetti F, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(9):3713-8.

67. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO molecular medicine*. 2011;3(8):495-503.
68. Mulshine JL, Tockman MS, Smart CR. Considerations in the development of lung cancer screening tools. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(12):900-6.
69. Alves L, Bastos J, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro do pulmão em Portugal (1955-2005). *Revista portuguesa de pneumologia*. 2009;15:575-87.
70. Machado A, Nicolau R, Dias CM. Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). *Revista portuguesa de pneumologia*. 2009;15:1005-27.
71. Hespanhol V, Parente B, Araujo A, Cunha J, Fernandes A, Figueiredo MM, et al. Lung cancer in Northern Portugal: A hospital-based study. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2013;19(6):245-51.
72. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu C. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2001;32(3):227-36.
73. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest*. 2003;124(2):614-21.
74. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(3):313-22.
75. Manser R, Dalton A, Carter R, Byrnes G, Elwood M, Campbell DA. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2005;48(2):171-85.

76. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):311-20.